# IMMUNITY

الحصه انهارده محتاجه تركيز اللى عاوزيفهم immunity موضوعنا انهارده واسمه T-cells mediated immunity احنا اخدنا فى شابتر 12 ال innate immunity جينا فى 13 خدنا ال antigens على استعجال لأنه كأنه بطل الفيلم تمهيدًا لأن احنا نشوف ابطال الفيلم الحقيقيين عندى بطله اسمها Antigen وبطلين هم الT-lymphocyte و B-lymphocyte يبقى احنا كده دخلنا فى the acquired immunity هنبدأ فى البطل الأولانى الى اسمه T-cell mediated immunity بصو معايا ايه ال main function بتاعتها بنبدأ الأول بالهدف و لما تفهم الهدف هتعرف توصله اذاى

فلو سالنا ال main function of T cell:

1) Destruction of intracellular pathogen

يعنى عندما يصاب جسم اى حد فينا ب organism يقدر يعيش جوه ال cell يعنى اسمه intracellular pathogens اى كان ال pathogens زى ال virus وال bacteria اللى تقدر تقاوم ال killing.

2) help other cells of the immune system

لو وقفنا كده لحظه عند العنوان ده ولو استعرضنا العنوانين دول كده نشوف لما خليه تقتل خليه تبقى الخليه الى قتلت عملت اكشن اسمه cytotoxicity يبقى ده نوع ال lymphocytes هيقوم بالموضوع ده اسمه T-cytotoxic cells او cytotoxic T-lymphocytes طيب لما خليه تحب تساعد الخليه الى حواليها تقوم تشجع الخلايا وتعملهم activation عن طريق production of chemical mediators اسمهم cytokines يبقى انا بنظم الشغل بنشط ده واحمس ده واقول لده استنى شويه يبقى انا لو حبيت اسمى نفسى هسمى نفسى helper يبقى انا عندى خليتين اساسيتين اسميهم T-cytotoxic & T-helper لو بصيت على الfunction هتلاقيها متقسمة بينهم

يبقى الmain function:

1-Destruction of intracellular pathogens 'T-cytotoxic'

2-Help other cells of immune system 'T-helper'

تعالوا نحكى من الأول

هى الT-lymphocytes اللى قاعده فى الlymph nodes و circulation وال peripheral tissue هل هى already activated وشافت ال antigen قبل كده ولا لسه؟

لسه طبعا يبقى اسمها naive يعنى ساذجه يعنى قليل الخبرة.

طيب سؤال Are they mature or not؟

بتكون mature بس لسه مش عندها خبرة لم تتقابل مع antigen ويبقى اسمها Naive

ال T-lymphocytes اللى شافت ال Antigen وتعاملت معاه يبقى اسمها Effector

بعضكم يقولى اذاى مش فاهم يكون mature و naive فى نفس الوقت يعنى بعضكم مثلا

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

امامى طبعا اتربى فى بيت العيله و يبقى mature لكن فعلا بعضكم لسه محبش يبقى معندوش خبره و naive عايز يبقى يحب وكده هنشوف ركز معايا بقى

ال naive دول تم انتاجهم فى bone marrow وتم ال maturation بتاعتهم وخرجوا من بيت العائله هائمين على وجههم بيدور على تجربه عشان يتعامل معاها ويتحول من naïve الى effector تعالوا نشوف ايه هيحصل. لازم يحصل 3 مراحل عشان يتحولوا

المرحله الولى: لازم يحصل Activation

المرحله التانيه: لازم يحصل proliferation

المرحله التالته: لازم يحصل Differentiation

الثلاث كلمات دول لا تنساهم دول الى بيه يقولهم الساحر عشان يحول ال naïve to effector ذى ما يكون مرض سحرى

لابد من تتابع الأحداث الأتى

.It occurs by recognition of the antigen

لازم تتعرف عن طريق T-cell receptor وكمان other T-cell surface molecules ودول glycoprotein molecules موجودين على سطح ال T-cells هى لسه naive وهى اثناء الmaturation و الbone marrow بيدعمها بهذه الsurface molecules اللى هتساعدها فى الrecognition يبقى الT-cells لازم تبقى مسلحه ب TCR يعنى T-cell receptor ومعاه other surface molecule هيساعدها فى عملية ال recognition ده واحد.

اتنين: لازم تتعرف على ال antigen على سطح خليه اخرى اسمها Antigen presenting cell 'APC'

يعنى ال T-lymphocyte خليه فى منتهى الشياكه عاوزه اللى يقدمهالى بشياكه على صينيه مش يرميها كده عاوز تقدملى حاجه قدمهالى بشياكه واحتريمينى الصينيه اسمها MHC يبقى هنا فى 3 كلمات مجهولين لو النهارده حلينا لغز ال3 كلمات دول حتبقى بارع فى ال immunity انا عندى واحد من المجاهيل T-cell receptor و other surface molecules و الحاجة التانية يعنى ايه Antigen presenting cells الحاجه التالتة اللى هى MHC اللى هو main histocompatibility complex

نبدأ بالمجهول الأول T-cell surface molecule هم 6 نبدأ باهمهم T-cell' TCR receptor

## TCR "T-cell receptor

لو بصينا للصوره فى الكتاب هذا هو سطح الT-lymphocytes هتلاقى 2 polypeptide chains واحده alpha و واحده beta كأنها اشبها بايه بنص Antibody اذاى؟ مش ال antibody يبقى عامل زى ال Y shape كدا؟ وكان 4 polypeptide chains يعنى T-cell receptor يختلف عن ال antibody فى ان عنده 1 recognition site بينما ال antibody

على الأقل 2 recognition sites وكأنها هتلعب دور نص Antibody molecule ماشى؟
حلو, واحده alpha والتانيه beta طيب هو قاسمهم 2 ليه vertically فى الرسمه؟ عشان يقولك نص ال chain اللى ناحية membrane بتاع T-cell بيبقى ليه constant sequence made of aa ويسمى constant region عشان كده فى ذهنى انى اشبهالك بال Antibody لأن فيه حته اسمها constant و حته اسمها variable النص constant ناحية ال membrane والvariable هو اللى بره نفس الحكايه يبقى دى معلومه مهمه TCR معمول من 2 polypeptide chains. Alpha and beta نصهم ناحية ال memb بيكون constant واللى برا بيبقى variable

علل؟
عشان يحقق شرط ال specificity يعنى ايه مش فاهم؟؟
اصل ال T-cells لما تروح recognize هتتعامل مع specific antigen فالحته ال variable دى لازم تبقى specific للتعامل مع ال antigen الفولانى يعنى مثلا واحده واحده تتعرف على ال antigen بتاع hepatitis لكن فى cell اخرى الحته ال variable بتاعتها يمكنها التعامل مع ال antigen بتاع T.B. وواحده ثالثه ال variable بتاعتها تتعامل مع antigen ثالث وهكذا

كل T-lymphocyte بتبقى specific للتعامل مع antigen معين, نعم ودى السبب ان الحته الخارجيه تختلف من one T-cell to another عشان تناسب شكل الantigen الى هتتعامل معاه, طب سؤال ال T cell عشان سطحا كبيرهل يكون عليها receptor واحد ولا احتمال تكراره وارد و منطقى جدا؟؟
طبعا بقى منطقى.

السؤال لوتكررت ال TCR على سطح الخليه فما العلاقة بينهم؟
طالما ال T-cell الواحده هتتعامل مع antigen واحد يبقى اذا تكررت ال TCR على سطحها يبقى كلهم ليهم نفس التركيب "identical' اماال يبقوا كتير ليه؟؟
عشان يبقى فيه نوع من التشكيل بدل ما امسك فى antigen واحد امسك فى كذا واحد من نفس النوع و يactivate الخليه اسرع.

## الـCD3 molecule

كل الmolecules الموجوده على T-lymphocyte معموله من glycoprotein شكله على الرسم ال TCR فى النصف محاط very close منه الCD3 receptor.
CD اختصار cluster of differentiation يعنى الmolecule اللى يميز نوع الخليه الCD3 يميز ان T-lymphocyte اصبحت mature. يبقى CD3 موجود على all mature T-lymphocyte طيب موقعه ايه؟
دائما موجود very close or proximal to TCR. علل؟ ده سؤال امتحان.

كأن الممتحن بيقولك ما هى وظيفة الCD3؟ بص كده عشان الأشاره اللى هيسبقها ال TCR من الترف على ال antigen هتنقلها على الmembl لأقرب حاجه جمبها اللى هى CD3 تقوم CD3 تاخد الأشاره وتنقلها الى داخل ال cell يعنى ال function الأساسيه هى signal transmition من ال TCR لداخل الخليه وهذا يفسر ليه هو موجود دائما جنب ال TCR.
يعنى ال TCR هتمسك فى antigen واتعرفت عليه عايزه تدى اشاره للخليه تقوم ذى ما يكون فيه كهربا كده التيار الكهربى يسرى من TCR لل CD3 تقوم ال CD3 وهى كتيرة حوليها ت amplify the signal يكتروها ذى مثلا انا شفت حاجه وبحكيها لك ورحت انت ما بتتيلش فى بؤك فوله. فال CD3 تروح واخده القصه وتعملها amplification تزود ال signal وتنقلها داخل الخليه ده نوع من التحفيز.

## الـsurface molecule الى بعد كده CD4 or CD8

خلى بالك الكتاب كاتب and فمعلش انا لازم اعتذرلك على طول لأن and توحى لبعضكم ان الأتنين موجودين فى وقت واحد فى الخليه مينفعش لازم واحده فيهم بس تبقى موجوده, هنشوف بقى كل واحده على حدى

surface molecule called CD4 اوCD8 طيب لو حبينا نشبهها من الحياه بقى الBone marrow بيكوّن T-lymphocytes ويبقوا لسه immature خلو باكوا لو قلتلكوا ال T-lymphocytes يتم تكوينها فين او الdevelopment فى ال bone marrow لكن يبقوا mature فى thymus بصوا كده بقى ال T-cell اتكونت فى ال bone marrow سابته ومشيت فى blood stream راحت لل thymus ترن عليها وفى واحد كده واقف وماسك ختم الختم ده اسمه CD3 الخليه جايه Immature يقوم بختم CD3 رمز ال maturation يبقى وهى فى ال thymus اصبحت mature تخش ال thymus تلاقى طريقين
1) لو دخلت يمين تلاقى واحد واقف بختم اسمه CD4 يروح خاتمها بختم ال CD4
2) لو دخلت شمال تلاقى واحد واقف بختم اسمه CD8 يروح خاتمها

ماينفعش تاخد الختمين لازم ختم واحد بس وطريق واحد بس
1) لو اخدت CD4 يبقى احنا نتوقع انها هتكون T-helper cell
2) لو اخدت CD8 يبقى احنا نتوقع انها هتكون T-cytotoxic cell

وال function بتاع الأتنين بدأناهم فى اول الحصه:
T helper: helping other cells of the immune system
T cytotoxic: destruction of intracellular pathogens tumor cells
الراجل بيختم CD4 اسرع منCD8 يعني كل خليتين يختمهمCD4 قاصدهم خلية واحده للCD8 يعني نسبة2:1 = CD8: CD4 في الجسم يبقى لو جيت كلT-lymphocyte في الجسم هتلاقي Helper 2/3 و1/3 cytotoxic

ياترىCD4 كل وظيفته انه يميز الخلية انهاhelper وCD8 يميزهاcytotoxic؟ ؟
لأ دول بيساعدوا الخلية انها تستقبل الfirst signal هتعرف معايا في النهاية عن ال
marker ان عشان الnaive T-lymphocyte يحصلهمactivation لازم
يستقبلوا2signals الfirst signal مركبة بص كدا TCR تشوفantigen وCD4 تساعد في
التعرف على الantigen بالصينية الي عليه وده اسمه الfirst signal يعنيCD4 & CD8
اقدر اسماهيمreceptor مساعدة؟ ؟ ايوة وده سؤالMCQ

one of the following molecules is a co receptor
1TCR
CD3
CD28
CD40
CD4

هسبق الأحداث الراجل الي هيقدر على الantigen اسمهantigen presenting cell ولانه
بيحترمني هيحطلى الantigen على صينيةMHC لما حد يقدملي كوباية شاي فانا من الذوق
اعمل ايه اروح قايم واقوله عنك وبايد امسك الصينية وبايد امسك الشاي هو دة first
signal

اللantigen presenting cell هتقدملى الantigen على الصينية اسمها MHC يقوم TCR
يمسك الantigen والCD4 or CD8 يمسك الMHC بس كدا دي first signal.
شوفوا بقى سبحان الله سؤال مهم جدا هل اول ما naive T-lymphocyte يستقبلوا
الantigen يحصلهم activation؟؟
لأ، وده نوع من ظبط النفس وانت لازم تقول سبحان الله، B cells & T cells الreaction
بتاعهم هيبقى عنيف جدا هيخلصوني من ال organism اه لكن ممكن يحصل من وراهم
complication فلابد من ظبط النفس فانتي يا B وانتي يا T محدش يستفزكم كدة لازم
يبقى فيه 2 signals عشان يحصل استجابة تخيل!!

طب الsignals2 اخدهم ازاي؟ مثلا انت ماشي كدة وسمعت شتيمة كده ادور لقيت واحد
اضربه على طول لأ، اساله الأول بتشتمني انا؟ ؟ قال لأ والله، انا خلاص هو نفى اضربوا ليه،
لكن افرض قالك اه انا شتمتك يبقى ده الsignal التاني واضربوا بقى
ليه بقى؟ ؟ عشان ممكن يحصل false alarm ممكن T-lymphocyte تتعرف على -self
component مجرد انها تشوفه تهيج الدنيا فلابد من ظبط النفس عشان ميحصلش
auto-immune phenomenon طب حلو
لو احنا اتفقنا اننا نشكل تشكيل عصابي وهنسرق فيلا هتفق معاكوا ان واحد فيكم يدخل
الفيلا خفيف كدا يتسلق السور ويدخل وبعدين لما يطمن يولع النور ويطفيه مرتين ليه؟

اصل لو فتح مرة ممكن يبقى صاحب الفيلا فتح يجيب حاجة وطفى تاني اقوم داخل ويتقبض عليا، يبقى لازم ظبط النفس طيب الأشارة التانية.

اقوم اسال الـantigen presenting cell الي قد تكون منهم الـB lymphocyte اسالها انت صحيح حطالي antigen على الصينية؟ ؟ تخيل!! يعني انتى فعلا antigen presenting cell وعايزة تعمليلي activation؟ بسالها السؤال دا عن طريق surface molecule called CD28 وهي بترد عليا بواسطة protein on its surface called B1 الـCD28 موجود على كل T-cells عشان يتعرف على protein molecule اسمه B1 موجود على سطح antigen presenting cell يقوم دة يـ deliver الـ 2nd signal الي يؤدي الـactivation يعني اعتبر CD28 دە co-stimulatory

يعني هو الي هيساعد الـstimulation عشان يحصل full activation و stimulation لابد ان انا اخد الـ 2nd signal الي هتكون delivered by CD 28 وعشان كده موجود على كل T-cells اي خلية mature لازم يبقى عليها CD28 وعشان كدا B1 ده جايز يكون موجود على الخلية العاديه

يأخي لا تفترض ولا تقول جايز بحلفك مش موجود غير على APCs لانه ده وظيفتهم انهم يقدموا الـantigen لـ T-cells ويأكدوا عليها احنا محتاجينك تبقى activated عشان محتاجين response بتاعك يبقى الـB1 مش موجود غير على الـAPCs؟؟
عشان هم الي deliver 2nd signal to T-cells وهو المطلوب for activation of naive T-cells وعشان مايحصلش الـactivation عمال على بطال ميحصلش غير من على سطح الـAPCs بس.
يبقى الـ2nd signal بتكون delivered by reactions مابين الـCD28 على T-cells والـ B1 على APCs.

## adhesion molecules

للمرة التانية هيجبلك سيرة adhesion molecules
عشان T-lymphocyte يقدروا يخدوا الـsignals كويس من على سطح APCs هنا الـ adhesion molecules بعدما وردت الحصة الى فاتت في الـ inflammation وهي surface protein موجوده على سطح بعض الخلايا وموجودة على سطح vascular endothelium.
دورها المرة الي فاتت انها تساعد الـleucocytes انها تـadhere in endothelium. عشان يحصل migration ويخرجوا من الـ vessels الى ماكن الـ inflammation دي واحد

انهاردة تاني وظيفة لـ adhesion molecules انها موجودة على سطح T-cells & APCs عشان يحصل بينهم contact
وليهم وظيفة تالتة قدام شوية هنجمعهم كلهم.

تعالى بقى نشوف الT-lymphocytes الT-helper بالذات بعدما حصلها activation سبحان الله وجدوا ان الأنسب ان ابعت اجيب B cells هيبقوا انسب في الresponse ده او الأفضل في activate the macrophage تقوم الخلايا تكلم بعضها بهذا الـ molecule الي اسمه CD40L حيث L هي Ligand لانه بيرتبط ساعة الreaction بتاعه بreceptor called CD40 يبقى موجود على سطح الـ B cell يبقى مفيش داعى يبقى موجود ع كل الخلايا.

ايه الداعي انه يكون موجود على T-cytotoxic؟ ؟
لو دول بعتنالهم واستفزناهم يبقى دول هيشتغلوا لوحدهم مش هيبعتوا يجيبوا حد تاني لكن الT-helper لو عملناهم activation يبقى دا معناه ان ممكن produce cytokine عشان يactivate other cells طب T-cells عاوزة تactivate B cells تعمل ايه؟
سطح الـ T cell عليه molecule اسمه CD4ol دا هيمسك هلى سطح الـ B cell على molecule called CD40 عشان بيعمل ligand او بيربط مع CD40.
المهم الـ CD40 دا فين؟؟ موجود ع سطح الـ B cell or macrophage صح؟ آه, شوفوا ربنا ما بيخلقش حاجة ملهاش لازمة, إيه المانع إن ربنا يحط CD40 ع سطح الجسم كله فربنا حطهم ع B cells والـ Macrophage لأنهم بيأدوا وظيفة معينة مش هيعملها غيرهم, الـ T helper تروح تـ Activated B cell or macrophage, واضح؟!

## T cytotoxic

تهمنا جدًا, قالت إزاى تميز الـ T helper عنى وتحطلها marker مش عندى, قلنا لها خدى يا ستى marker ليكى اهو مش موجود عند الـ helper اسمه FasL الـ L بتاعت ligand ده موجود only على سطح الcytotoxic وهيمسك ف molecule اسمه (fas) اختصار 3 كلمات factor of apoptic signal يعنى إيه؟؟
لما T cytotoxic يحصلهم activation لما يجوا يقتلوا يعملوا إيه؟ يقربوا م الخلية اللى infected وعليها fas molecule يقوم الـ fasL ماسك ف fas والفاس تقع ف الراس تقوم خبطاها ومموتاها يبقى أدى الـ action بتاع الـ T cytotoxic (one of the mechanisms of killing targets)

إنى أقرب منها وأقوم بالـ fasL ماسك فالـ fas وأروح ضاربها ومموتها، التفاصيل جاية استنى بس, أدى الـ marker اللى موجودة ع الـ T cell نلخصهم, هما 7 markers:
TCR: يبعمل recognition of antigen.
CD3: جنب الـ TCR فتان ينقل الـ signal لداخل الخلية.
CD4: على الـ co receptor «T helper.
CD8: على T cytotoxic cell وبيشتغل Co receptor.

CD28: موجود على كل ال mature T cell وهو co stimulatory signal عشان يستقبل ال 2nd signal اللى من غيرها ال reaction ما يتمش.

CD40L ع T helper cell: ده ligand أو رابط ل CD40 اللى موجود ع سطح ال B cell أو ال macrophage.

FasL على T cytotoxic cell: عشان يمسك ف ال fas الموجود ع سطح الخلايا بشكل عامفلما الخلايا تبقى infected يمكن ال activated T cytotoxic يمسكوا الخلية ال infected ويدمروها.

** Co receptor: بيساعد ال receptor الأساسى.
*** Co stimulatory: بيعمل 2nd signal.
**** Receptor + Co receptor= 1st signal

نيجى للشخص المهذب اللى هيقدملى الطلب ويجبلى الشاى اسمه Professional antigen presenting cell وتم وضع كلمة professional عشان نعرفك إن ديه وظيفتهم الأساسية حاجة مهنية يعنى.

الخلايا دى ربنا خلقها عشان تؤدى هذا ال function مش أى خلية أخرى هتقدم هذا ال function طب ما تيجى نترجم الكلام دا, أهو

they are the only cell that can activate naïve T cell.

يعنى سبحان الله ال T cell لو شافت الجسم بيتشال وبيتهد ولا ليها دعوة ربنا علمها كدا اوعى تتدخلى الأ لو شفتى ال specific antigen بتاعك ومش على أى خلية على سطح ال APC بس واوعى يحصلك activation الأ بال second signal اللى ربنا علمهولك.